

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

A atitude perante a patologia intrauterina adquirida

Inês Camelo

M

2018



A atitude perante a patologia intrauterina adquirida

Pólipos endometriais, miomas e adesões

Dissertação

Artigo de Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

Ano Letivo de 2017/2018

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Autor:

Inês Meira Soares Camelo

6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 201203309

Correio eletrónico: inescamelo1@gmail.com

Orientador:

Rosa Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo

Professora auxiliar de Obstetrícia do Mestrado Integrado em Medicina do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar

Assistente Hospitalar Graduada de Ginecologia e Obstetrícia

Autor: Inês Meira Soares Camelo

Inês Meira Soares Camelo

Orientador: Dr^a. Rosa-Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo

Rosa-Zulmira Rocha Pereira Vaz de Macedo

Data:

24/05/2018

Agradecimentos

Em primeiro lugar, agradeço à Dr^a. Rosa Zulmira, minha orientadora, por todo o apoio e disponibilidade demonstrada.

À minha mãe e restante família, pelo apoio incessante ao longo desta jornada.

Ao Marco por toda a motivação e carinho.

Aos meus amigos, pelos momentos felizes que me proporcionaram ao longo destes anos.

Resumo

As anomalias intrauterinas adquiridas, mais concretamente os pólipos endometriais, leiomiomas e adesões, afetam uma fração considerável da população feminina e estão associadas a casos de infertilidade, complicações obstétricas e metrorragias.

Esta revisão bibliográfica pretende desenvolver de forma mais detalhada, e com especial destaque para a patologia benigna, as principais anomalias intrauterinas adquiridas que acometem, principalmente, mulheres em idade reprodutiva.

A pesquisa de artigos foi feita através da base de dados PubMed, da consulta de consensos nacionais e internacionais, e de algumas referências bibliográficas de artigos analisados. Apesar de não terem sido estabelecidas restrições temporais, foi dada preferência a artigos mais recentes.

É objetivo deste trabalho definir e caracterizar estas patologias, fazendo ainda referência à sua etiologia. Será dado ênfase aos mais recentes métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, que resultam do progressivo desenvolvimento tecnológico que se tem feito notar nas últimas décadas.

Conclui-se, de uma forma geral, que o diagnóstico destas anomalias se tornou mais preciso e fiável. Por sua vez, o tratamento baseia-se em procedimentos terapêuticos menos invasivos, mais dirigidos e eficazes, associados a um melhor *outcome*, nomeadamente no que diz respeito à manutenção da fertilidade da mulher.

Abstract

Intrauterine anomalies, more specifically endometrial polyps, leiomyomas and adhesions, affect a considerable fraction of the female population and are associated with infertility, obstetric complications and metrorrhagia.

This literature review intends to develop in a more detailed way the main acquired intrauterine anomalies that affect women of reproductive age, with special emphasis on benign pathology.

The objective of this work is to define and characterize these pathologies, also making reference to its etiology. Emphasis will be placed on the most recent diagnostic and therapeutic methods available, which result from the progressive technological development that has been noted in recent decades.

The research of articles was done through the PubMed database, the consultation of national and international consensuses, and some bibliographical references of the analyzed articles. Although no temporal restrictions were established, preference was given to more recent articles.

It was concluded, in general, that the diagnosis of these anomalies became more accurate and reliable. Treatment, on the other hand, is based on less invasive, more direct and effective therapeutic procedures, associated with a better outcome, namely the maintenance of woman's fertility.

Lista de abreviaturas

EAU – Embolização da artéria uterina

ESGE – European Society of Gynecological Endoscopy

ETV - Ecografia transvaginal

FIGO - Internacional Federation of Obstetrics and Gynecology

FUS - Foco de ultrassons

GnRH - Hormona libertadora de gonadotrofinas

HSG – Histerossalpingografia

HSNG – Histerossonografia

HST – Histeroscopia

HUA – Hemorragia uterina anormal

PE – Pólipos endometriais

RM – Ressonância Magnética

3D - Três dimensões

Índice

Resumo	ii
Abstract	iii
Lista de abreviaturas	iv
Introdução	1
Metodologia	2
Anomalias intrauterinas adquiridas	3
Pólipos endometriais.....	3
➤ Definição e epidemiologia.....	3
➤ Classificação	4
➤ Etiologia.....	4
➤ Diagnóstico	5
➤ Tratamento.....	6
Leiomiomas	8
➤ Definição e epidemiologia.....	8
➤ Classificação	9
➤ Etiologia.....	9
➤ Diagnóstico	9
➤ Tratamento.....	10
Adesões intrauterinas	15
➤ Definição e epidemiologia.....	15
➤ Classificação	15
➤ Etiologia.....	16
➤ Diagnóstico	16
➤ Tratamento.....	17
Conclusão	20
Apêndice.....	21
Bibliografia.....	22

Introdução

Esta revisão bibliográfica pretende desenvolver de forma mais detalhada as principais anomalias intrauterinas adquiridas que acometem, principalmente, mulheres em idade reprodutiva. Será feito especial destaque para a patologia benigna, dentro da qual se destacam os pólipos endometriais, leiomiomas e adesões intrauterinas.

A relevância deste tema reflete-se no número significativo de mulheres afetadas por este tipo de lesões e suas consequências. De uma forma geral, estas patologias podem ser responsáveis por inúmeros casos de infertilidade, abortos espontâneos ou metrorragias na mulher. Importa, assim, desenvolver temas como a epidemiologia, classificação e fatores etiológicos associados.

Não menos importante é dar a conhecer os atuais procedimentos de diagnóstico e tratamento destas anomalias, uma vez que nos últimos anos, fruto do avanço tecnológico, melhorias técnicas significativas foram registadas.

Mais concretamente no que diz respeito aos pólipos endometriais, sabe-se que estes representam o tipo de pólipo ginecológico mais comum e resultam de um crescimento excessivo do endométrio. [1] Nestes casos as opções terapêuticas vão desde um tratamento conservador até à remoção do pólipo por histeroscopia. [2] [3]

Os leiomiomas, por sua vez, são tumores monoclonais com origem no músculo liso uterino e representam o tipo de tumor ginecológico mais comum. [4] [5] A maioria das mulheres com esta patologia apresenta-se assintomática e, por essa razão, não requer tratamento. [6] Contudo, no caso de miomas sintomáticos as opções de tratamento são diversas e devem ser individualizadas. Atualmente já se encontram disponíveis tratamentos que permitem a evicção da histerectomia, tais como a miomectomia e opções alternativas à cirurgia, de que são exemplo o acetato de ulipristal, a embolização da artéria uterina e a miólise.

No que diz respeito às adesões intrauterinas, sabe-se que estas se originam por trauma uterino com consequente formação de tecido fibroso cicatricial. [7] O tratamento desta patologia baseia-se na adesiólise histeroscópica, não obstante a taxa de recorrência ser significativa. [8] No entanto, uma vez que o tratamento desta patologia é ainda pouco efetivo, tem sido feita investigação no sentido do desenvolvimento de novos tratamentos.

Assim, pela prevalência significativa na população feminina, pelo impacto negativo que estas patologias poderão ter e pelos atuais progressos feitos no que diz respeito ao diagnóstico e tratamento destas lesões, considera-se que estas anomalias intrauterinas adquiridas constituem um tema merecedor de destaque e desenvolvimento.

Metodologia

Para a realização desta dissertação foi efetuada uma pesquisa de artigos na base de dados bibliográfica PubMed, utilizando os termos *acquired intrauterine abnormalities*, *intrauterine polyps*, *endometrial polyps*, *uterine leiomyomas*, *intrauterine synechiae*, *asherman syndrome*.

A pesquisa bibliográfica foi realizada entre os meses de Setembro de 2017 e Abril de 2018. O processo de seleção e exclusão de artigos foi feito tendo por base o título e/ou resumo apresentado. Apenas foram analisadas publicações em inglês ou português.

Apesar de não terem sido estabelecidas restrições temporais, foi dada preferência a artigos mais recentes. A pesquisa foi ainda feita através da consulta de consensos nacionais e internacionais e de algumas referências bibliográficas dos artigos analisados.

Anomalias intrauterinas adquiridas

Pólipos endometriais

➤ Definição e epidemiologia

Os pólipos intrauterinos podem ser classificados em endometriais ou endocervicais consoante a sua localização. Nesta dissertação serão analisados fundamentalmente os endometriais. Esta escolha prende-se com dois motivos: em primeiro lugar, pelo facto dos pólipos endometriais (PE) serem os mais frequentes; em segundo lugar, porque em 25% dos casos em que se registam pólipos endocervicais, os mesmos estão associados aos endometriais. [9]

A prevalência de PE varia amplamente entre 7,8% a 34,9%, dependendo da definição de pólipo considerada, do método de diagnóstico utilizado e da população em estudo. [2, 10, 11] Os pólipos cervicais, por sua vez, afetam 2 a 5% das mulheres. [12]

Os PE resultam de um crescimento benigno excessivo do endométrio e são constituídos por elementos glandulares e estromais, incluindo vasos sanguíneos. [1] Podem ser sésseis ou pediculados e, por vezes, estendem-se até ao colo do útero. O seu tecido endometrial apresenta-se sensível a variações hormonais [13] e as suas dimensões e cor variam consoante o grau de vascularização. [14] Por sua vez, os pólipos endocervicais resultam de hiperplasia epitelial focal do epitélio glandular do endocérnix e são, geralmente, pediculados. [12] No topo do pólipo endocervical é habitual existir uma zona de metaplasia escamosa. [9]

A maioria dos PE são benignos, não obstante o risco de desenvolvimento de malignidade ser de 0 a 12,9% quando estes se tornam hiperplásicos. [11, 15-19] Sabe-se ainda que este risco é maior em mulheres sintomáticas pós-menopausa. [20] Os pólipos cervicais são geralmente benignos, podendo malignizar em 0,2 a 1,5% dos casos. [12]

Bel et al., num estudo realizado em 2017, demonstrou que a probabilidade de um pólipo ser maligno numa mulher na pós-menopausa, com mais de 59 anos e hemorragia uterina anormal (HUA) é de 12%. [21]

Apesar de constituírem, muitas das vezes, achados incidentais, os pólipos estão frequentemente associados a HUA. [14] Relacionam-se ainda com infertilidade, visto serem causadores de hemorragia intracavitária e responsáveis por um ambiente hostil para a implantação embrionária. [22]

➤ Classificação

Do ponto de vista histológico, podem ser classificados em:

- Pólipos hiperplásicos: crescem a partir da camada basal endometrial e resultam da estimulação estrogénica, podendo estar associados a hiperplasia endometrial difusa.[20]

- Pólipos atróficos: típicos na pós-menopausa, surgindo geralmente por regressão de pólipos funcionais ou hiperplásicos.[20]

- Pólipos funcionais: apresentam alterações glandulares semelhantes à do restante tecido endometrial circundante, na medida em que respondem a estímulos hormonais próprios do ciclo menstrual. [20]

- Pólipos adenomatosos: são caracterizados por quantidades variáveis de tecido muscular e fibroso. A sua forma atípica está associada a um risco de 9% de desenvolvimento de carcinoma endometrial.[20]

- Pseudopólipos: são pequenas lesões sésseis cuja estrutura é idêntica ao restante endométrio circundante. A sua deteção só é possível na fase secretora do ciclo menstrual. [20]

➤ Etiologia

Desconhece-se a causa exata para o desenvolvimento de pólipos sendo que, atualmente, se considera que este processo terá origem multifatorial. [20] No entanto, alguns estudos apontam como principais causas:

- Fatores genéticos e familiares hereditários: pensa-se que anomalias ao nível dos cromossomas seis e doze podem condicionar o processo proliferativo endometrial que culmina com a formação do pólipo. [23] Por outro lado, a polipose adenomatosa familiar, a diabetes e hipertensão podem também constituir fatores predisponentes. [20]
- Fatores inflamatórios: verificou-se que mulheres com pólipos apresentam alterações endometriais dos níveis de metaloproteinases de matriz e citocinas, sendo que estas modificações podem desencadear o aparecimento de pólipos ou, então, ser o resultado do seu desenvolvimento.[24]
- Fatores endócrinos tais como o hiperestrogenismo, condição que está associada a obesidade, ao síndrome do ovário poliquístico, a menopausa tardia e também a doença hepática crónica. [25, 26]
- Fatores iatrogénicos, de que é exemplo o tratamento com tamoxifeno. [20]

➤ Diagnóstico

O número de casos de mulheres com PE aumentou muito, em parte devido a um aumento da sua deteção por ecografia transvaginal (ETV) na rotina da avaliação ginecológica [27]. No entanto o seu diagnóstico deve ser confirmado posteriormente através da histeroscopia (HST), histerossonografia (HSNG) ou histerossalpingografia (HSG). A HST destaca-se como método “*gold standard*” na deteção de pólipos [14], já que possibilita simultaneamente o tratamento e a obtenção de dados histológicos, essenciais para estabelecer o diagnóstico e excluir a possibilidade de malignidade. [3]

Ecografia Transvaginal

O estudo inicial da patologia endometrial é feito geralmente com recurso à ETV que tem a vantagem de fornecer informações relativamente às dimensões da cavidade uterina. Para além disso, as vantagens deste procedimento estendem-se ao facto de ser um método não invasivo e geralmente aceite, com um mínimo desconforto, pela maioria das doentes. [28]

Na ETV, dois terços dos casos apresentam um espessamento bem definido, focal e hiperecótico do endométrio, rodeado por um fino halo também hiperecótico. [29]. Para além disso, o pólipo pode surgir associado a um espessamento endometrial ou a uma massa focal inespecíficos, achados estes que também se podem verificar noutras patologias como nos miomas submucosos.[30]

Em mulheres pré-menopausa a ETV deve ser realizada antes do dia dez do ciclo menstrual quando o endométrio se encontra na sua espessura mínima, de forma a diminuir o risco de falsos positivos e negativos.[31]

O uso de Doppler permite identificar o eixo vascular do pólipo, especialmente em mulheres em idade fértil. O recurso à ETV em três dimensões (3D) permite a reconstrução de múltiplas imagens intrauterinas e dos seus contornos externos. Com este meio de diagnóstico é possível visualizar o pólipo no seu plano coronal, um dos mais úteis para a sua deteção, e que não é passível de ser obtido pela ecografia em 2D. [32] Este plano possibilita uma imagem mais precisa entre endométrio e miométrio no fundo e cornos uterinos e, consequentemente, um diagnóstico mais fidedigno quando comparado com a ecografia em 2D. [33]

Histerossonografia

A HSNG constitui também um meio de diagnóstico que, através da utilização de contraste na cavidade uterina, possibilita uma melhor delineação do pólipo permitindo aferir o seu tamanho, localização, entre outros aspetos.[34] É, assim, possível visualizar pequenos pólipos indetetáveis na ecografia convencional. [35]

Histeroscopia

O método “*gold standard*” no diagnóstico de pólipos é a histeroscopia e biópsia guiada. A HST permite a visualização direta do endométrio com a possibilidade de, simultaneamente, remover pólipos para diagnóstico histológico. A probabilidade de surgirem complicações associadas a este meio de diagnóstico é baixa (afetando 2 em cada 1000 mulheres), não obstante ser mais alta do que a relacionada com a ecografia. [36]

➤ Tratamento

O tratamento de pólipos vai depender, entre vários fatores, dos sintomas associados, do risco de malignidade e do historial de infertilidade.

Importa destacar o papel do avanço tecnológico no tratamento desta patologia, já que foi o responsável por facilitar o processo cirúrgico de remoção de pólipos, permitindo realizar a sua excisão por observação direta do endométrio através de equipamentos mecânicos e eletrocirúrgicos.[28]

Assim, técnicas que permitiam a remoção do pólipo através da dilatação e curetagem, com recurso a anestesia geral ou através de fórceps, com risco de excisão incompleta e trauma uterino, tornaram-se desatualizadas. [28]

Neste sentido, a remoção de pólipos endometriais por histeroscopia surge como método “*gold standard*” no tratamento desta patologia, tanto em mulheres pré como pós-menopausa, com elevada taxa de sucesso. [3]

O sucesso deste procedimento deve-se, em grande parte, ao desenvolvimento tecnológico dos histeroscópios que possibilitou uma melhor visualização e qualidade de imagem; a diminuição das dimensões do equipamento de forma a minimizar o trauma uterino; e a ausência de necessidade de anestesia geral ou sedação durante a realização da histeroscopia. [28]

A histeroscopia com remoção mecânica de tecido utiliza um histeroscópio de menores dimensões e permite o diagnóstico e ressecção de pólipos seguido de aspiração, em contexto de ambulatório, diminuindo assim o risco e as complicações inerentes à cirurgia. [37]

Um estudo de *Pampalona et al.* (2015) comparou este método com a histeroscopia por eletrocirurgia bipolar e verificou que, em 92% dos casos que recorreram à remoção mecânica dos tecidos, houve ressecção total do pólipo, por comparação com 77% dos casos que recorreram a eletrocirurgia bipolar. [37]

Para além disso, com a remoção mecânica de tecido (e ao contrário da eletrocirurgia bipolar) não há necessidade de extrair manualmente o tecido removido usando fórceps ou outro instrumento, o que leva a que o procedimento seja mais rápido e simples. [37]

Não obstante terem sido feitos significativos progressos em relação ao tratamento desta patologia é possível que, após a polipectomia histeroscópica, haja recorrência do pólip. *Yang et al. (2015)* demonstrou que uma maior taxa de recorrência está associada a um maior número de PE e duração do *follow-up*, não se relacionando, no entanto, com o tipo de pólip. [38]

Tratamento de pólipos em mulheres pré-menopausa

A presença de pequenos pólipos assintomáticos numa mulher jovem não implica necessariamente uma abordagem cirúrgica. Nestes casos opta-se muitas das vezes por um tratamento conservador, já que a probabilidade do pólip malignizar é baixa. [2]

Para além disso, estima-se que pólipos com menos de dez milímetros têm 25% de probabilidade de regredir espontaneamente. [39] O tamanho do PE relaciona-se, assim, com a probabilidade de regressão espontânea, sendo esta maior quanto menor for o pólip. [14] Neste sentido, e de forma a evitar o sobretratamento, recomenda-se o *follow-up* e a monitorização do pólip. No entanto, se a doente apresentar sintomas recomenda-se a realização de histeroscopia com polipectomia.[3]

Tratamento de pólipos em mulheres pós-menopausa

A presença de pólipos endometriais na pós-menopausa causa uma suspeita elevada de malignidade. [40] O endométrio atrófico típico desta fase por norma não desenvolverá um pólip a não ser que a mulher em causa esteja sob tratamento hormonal (por exemplo, terapia hormonal de substituição ou tamoxifeno) ou haja, de facto, malignidade associada. No entanto, não deverá ser excluída a hipótese de se tratar de um pólip benigno não diagnosticado em ocasião prévia à menopausa. [3]

Pólipos assintomáticos na pós-menopausa muito raramente serão malignos, pelo que a observação e *follow-up* da doente poderá ser a opção mais indicada, especialmente nos casos em que os pólipos apresentem um tamanho inferior a dezoito milímetros. No entanto, não há consenso sobre quando deverá ser oferecido tratamento cirúrgico a estas doentes. [41, 42]

Tratamento médico

O papel do tratamento médico nesta patologia é ainda limitado, apesar da terapêutica hormonal poder ser usada no controlo das alterações menstruais que podem surgir associadas aos pólipos. [28]

Leiomiomas

➤ Definição e epidemiologia

Os leiomiomas uterinos, também designados por miomas ou fibróides, representam o tipo de tumor ginecológico mais comum em mulheres, afetando até cerca de 80% das mulheres ao longo da sua vida, com uma maior incidência na raça negra. [5]

Os miomas são tumores monoclonais com origem no músculo liso uterino, sendo que em 40 a 50% dos casos surgem associados a alterações genéticas envolvendo, mais frequentemente, os cromossomas seis, sete, doze e catorze. [4]

Em 2013, estimou-se que cerca de 171 milhões de mulheres em todo o Mundo teriam sido afetadas por esta patologia [43]

Marsh et al., constatou que a prevalência de miomas em mulheres assintomáticas com menos de 30 anos é de cerca de 14,9%. [44] A sua incidência aumenta com a idade, com pico por volta dos 30-40 anos de idade, e diminui no período pós-menopausa. [45]

A apresentação clínica do mioma está dependente da sua localização, dimensão e número. [46]

Apesar da maioria dos miomas ser assintomático, aproximadamente 30% apresenta HUA, o sintoma mais frequente, especialmente em miomas submucosos. [46] Outros sintomas são, por exemplo, dor, sensação de pressão pélvica, dismenorrea, infertilidade ou complicações obstétricas.

A sensação de pressão relaciona-se com a dimensão do mioma e com a consequente compressão que este pode exercer em órgãos adjacentes, nomeadamente na bexiga, podendo levar a retenção urinária e poliúria. A dor, por sua vez, pode ser causada pela degeneração ou torção de um mioma pedunculado. [46]

A degeneração, que afeta cerca de dois terços de todos os miomas, ocorre quando o seu suprimento sanguíneo se torna insuficiente, o que acontece, especialmente, naqueles que exibem um crescimento rápido. Pode ser classificada em diversos tipos de que são exemplos a degeneração vermelha, característica da gravidez por enfarte das veias de drenagem periféricas, e a degeneração hialina que ocorre por transformação do tecido degenerado em fibroso. Esta última acomete 65% de todos os miomas sendo, por isso, a mais frequente. [46]

Estima-se que a degeneração maligna do mioma, designado leiomiosarcoma, ocorra em menos de 1 por 1000 casos, sendo mais comum em miomas submucosos. [46]

➤ Classificação

Os miomas, que podem ser únicos ou múltiplos, são classificados habitualmente de acordo com a sua localização como intramurais (75%), subserosos (20%) ou submucosos (5%). No entanto, um sistema de classificação mais pormenorizado da *Internacional Federation of Obstetrics and Gynecology* (FIGO) considera, na classificação dos miomas, não só a sua localização mas também a sua interação com as camadas constituintes do corpo uterino (ver figura 1, em apêndice). [47] [48]

➤ Etiologia

Dos vários fatores que contribuem para o desenvolvimento de leiomiomas destaca-se o desequilíbrio hormonal, mais especificamente o aumento dos níveis de estrogénio. [49]

O tecido constituinte do mioma apresenta uma sensibilidade aumentada ao estradiol, quando comparado com o miométrio adjacente, podendo designar-se de tumor estrogénio-dependente. [50] Esta pode ser a explicação para a maior incidência desta patologia em mulheres obesas, sendo que o risco de desenvolvimento de miomas aumenta 20% por cada dez quilogramas acima do valor normal do índice de massa corporal. [51]

Por outro lado, o desenvolvimento dos leiomiomas uterinos também é afetado pelos níveis de progesterona [52], aromatase (que participa na síntese de estrogénios) [53] e fatores de crescimento (com importância na angiogénese e vascularização dos miomas). [54]

O uso de contraceptivos orais reduz em 70% o risco do seu desenvolvimento, quando comparado com mulheres que nunca recorreram a este método de contraceção. [55-57]

Estudos conduzidos por *Takeda et al.* e *Shen et al.*, identificaram ainda a hipertensão, o consumo de aditivos alimentares, adoçantes e alimentos conservados como prováveis fatores responsáveis pelo aumento da incidência desta patologia, com diferenças estatisticamente significativas quando comparados com os grupos controlo. [58, 59]

Para além disso considera-se que a nuliparidade poderá estar associada a um aumento do risco de desenvolver miomas. [60]

➤ Diagnóstico

Para a deteção de leiomiomas recorre-se, preferencialmente, a métodos imagiológicos. [61]

O diagnóstico por ecografia é uma técnica custo-efetiva e precisa para a investigação de miomas. [46] Ecograficamente, a lesão apresenta-se geralmente como uma estrutura

arredondada, bem delimitada, heterogénea, iso ou hipoeecogénica com vascularização periférica. Por sua vez a ecografia a 3D, com uma imagem 3D multi-planar, possibilita uma excelente delinação do endométrio. [48] O doppler pode ser usado para avaliar o suprimento sanguíneo do mioma, sendo que um aumento da vascularização central é sugestivo de possível malignidade. [46]

O diagnóstico de miomas pode ainda ser feito através de técnicas como a HSNG e HST, que possibilitam um diagnóstico precoce e um *follow-up* rigoroso. [46] Mais concretamente, a HSNG melhora a imagem e permite avaliar o grau de penetração do mioma no miométrio.

A ressonância magnética (RM) também é útil, especialmente em casos de múltiplos miomas com morfologia complexa, aumento da vascularização e necrose, achados estes sugestivos de leiomioma. [46] Para além disso permite uma melhor caracterização dos tecidos moles, sendo extremamente útil para determinar com precisão a localização do mioma. [62]

A determinação precisa da localização, dimensão e morfologia do mioma, são parâmetros essenciais na avaliação das opções terapêuticas. [46]

➤ Tratamento

A maioria das mulheres com miomas uterinos não apresenta sintomas e, por essa razão, não requer tratamento. No entanto, no caso de miomas sintomáticos as opções de tratamento são diversas e devem ser individualizadas consoante a sintomatologia apresentada, a dimensão e localização do mioma, a faixa etária da doente e, ainda, o seu desejo de preservar a fertilidade ou de evitar um procedimento cirúrgico e seus riscos inerentes. [6]

Nas últimas décadas, tem-se vindo a assistir a uma significativa progressão no que diz respeito ao tratamento desta patologia. No início dos anos 80, a histerectomia era o procedimento de rotina para o tratamento dos sintomas provocados por leiomiomas, privando as mulheres da possibilidade de manter o útero e, dessa forma, negando-lhes a opção de preservar a sua fertilidade, como também de evitar uma cirurgia “radical”. De forma a colmatar esta questão, nos últimos trinta anos os avanços tecnológicos possibilitaram o surgimento de técnicas seguras e menos invasivas, das quais fazem parte a miomectomia por laparoscopia ou laparotomia, a embolização da artéria uterina (EAU), a oclusão laparoscópica da artéria uterina e tratamentos médicos mais eficazes. [63-68]

Esta evolução vai ao encontro das conclusões obtidas num estudo realizado pelo departamento de Ginecologia do *Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra*, que comprova que o número de histerectomias realizadas em Portugal diminuiu 19,3%, entre 2000 e 2014.

Mais concretamente, no que diz respeito às histerectomias motivadas por miomas uterinos registou-se uma diminuição de 39,2%. [69] No entanto esta patologia ainda constitui a mais frequente indicação para a realização de histerectomia em Portugal. [69]

Tratamento médico

As opções terapêuticas médicas para miomas uterinos foram, durante muito tempo, limitadas pela sua baixa eficácia e pelo facto de estarem associadas a inúmeros efeitos adversos. Contudo, atualmente já existem alternativas médicas capazes de oferecer um melhor tratamento. [6]

O uso de progestativos orais reduz a prevalência de sintomas por miomas uterinos em 25 a 50% dos casos. [70] O sistema intrauterino de levonorgestrel é bastante eficaz na diminuição da HUA associada [70], mas desconhece-se ainda o seu efeito na alteração das dimensões do mioma. [71]

Os análogos da hormona libertadora de gonadotrofinas (GnRH), que são especialmente usados em contexto pré-cirúrgico, reduzem o volume dos miomas uterinos e atuam no controlo dos sintomas, reduzindo a necessidade de transfusões e possibilitando técnicas cirúrgicas menos invasivas. [72, 73] No entanto o seu uso limita-se a um tratamento de curta duração já que, por induzir uma elevada supressão estrogénica, se associa a sintomas pós-menopausa como a diminuição da densidade mineral óssea. Para além disso após a sua descontinuação é habitual haver regressão do mioma para dimensões semelhantes às do pré-tratamento. De forma a limitar os seus efeitos adversos, especialmente os sintomas vasomotores, associam-se por vezes outros fármacos, como a tibolona ou estrogénios conjugados. [74]

Os inibidores da aromatase mostraram-se efetivos na redução do tamanho do mioma (registando-se uma diminuição superior a 70% num período de dois meses) e, por comparação com os agonistas da GnRH, parecem estar menos associados a efeitos adversos. No entanto, há ainda evidências pouco consistentes no que diz respeito à sua eficácia. [75]

A utilização de modificadores seletivos da progesterona associa-se a uma diminuição da dor, da hemorragia e da dimensão do mioma, contribuindo assim para uma melhoria global da qualidade de vida da doente. [76, 77] Para além disso, têm a vantagem de não provocar um défice dos níveis de estrogénio, diminuindo consideravelmente a taxa de efeitos adversos. [78]

O acetato de ulipristal é um destes exemplos, com elevada eficácia e bem tolerado, que pode ser utilizado em contexto pré-cirúrgico e no tratamento de longa duração de miomas sintomáticos. Surgiu assim, pela primeira vez, uma alternativa para o tratamento a longo prazo

desta patologia, permitindo a realização de intervenções cirúrgicas menos invasivas ou até a possibilidade de evitar qualquer tipo de cirurgia. [79]

Tratamento cirúrgico

Por regra, miomas de grandes dimensões assintomáticos e sem qualquer suspeita de malignidade são tratados de forma expectante até à menopausa, altura em que se verifica uma redução da sua dimensão por privação de estrogénios. [46]

Miomas intramurais e submucosos são habitualmente sujeitos a tratamento cirúrgico, sendo que os submucosos até três a quatro centímetros são preferivelmente tratados por histeroscopia, procedimento que permite simultaneamente o diagnóstico e tratamento da lesão. [48]

No caso de miomas sintomáticos em mulheres que não desejam preservar a sua fertilidade e/ou têm mais de quarenta anos, a histerectomia laparoscópica é o método preferencial. Caso contrário, a miomectomia laparoscópica é o procedimento recomendado. [46]

Histerectomia

A histerectomia é o procedimento cirúrgico com maior eficácia no tratamento de miomas sintomáticos. Poderá ser o procedimento de escolha numa mulher pós-menopausa que, sem estar sob terapia hormonal de substituição, apresente crescimento do mioma. [80, 81]

Miomectomia

A miomectomia constitui uma alternativa à histerectomia em mulheres que desejam conservar a fertilidade.

Chittawar et al. comparou este tipo de procedimento a diversas técnicas cirúrgicas convencionais, usando ensaios clínicos randomizados. Verificou que a miomectomia laparoscópica se associa a uma menor duração do procedimento e, de uma maneira geral, a menor dor no pós-operatório. [82]

A taxa de recorrência após a miomectomia é de cerca de 15%, sendo que 10% das mulheres que recorrem a esta opção têm que realizar uma histerectomia nos cinco a dez anos seguintes. [83]

Agentes antiadesivos como barreiras físicas, celulose oxigenada regenerada e icodextrina são materiais usados na cicatriz da miomectomia para a prevenção da formação de

adesões. No entanto, não existem evidências conclusivas no que diz respeito à eficácia destas intervenções. [46]

A miomectomia robótica é um procedimento seguro e viável em muitos casos, especialmente naqueles de maior complexidade e com múltiplos miomas. A obtenção de imagem por RM antes da cirurgia robótica localiza com precisão o mioma, colmatando uma das desvantagens desta técnica, a falta de *feedback* tátil. [46]

Esta técnica demonstrou ser benéfica em casos mais complexos de múltiplos miomas. No entanto, estudos adicionais são necessários para demonstrar uma significativa vantagem em optar por este procedimento. [46]

A miomectomia histeroscópica é atualmente o “*gold standard*” no tratamento de miomas submucosos. Possui inúmeras vantagens quando comparado com a miomectomia por laparotomia, tais como: menor trauma a nível do miométrio, hospitalização mais curta e menor risco de formação de adesões no pós-operatório. [84]

A técnica histeroscópica mais comum é a ressetoscopia, não obstante existirem atualmente outro tipo de técnicas como a vaporização e morcelação. Porém, deve ser tida sempre em consideração a classificação FIGO já que, por exemplo, miomas do tipo 2 poderão mais provavelmente beneficiar de um procedimento em várias etapas, do que o tipo 0 e 1. [85]

Alternativas ao tratamento cirúrgico

Embolização da artéria uterina

A embolização da artéria uterina tem eficácia comprovada no tratamento de miomas sintomáticos e constitui, assim, uma alternativa à cirurgia, possibilitando a preservação da fertilidade da mulher. [86, 87]

O objetivo deste procedimento consiste na oclusão ou redução acentuada do fluxo sanguíneo que irriga o mioma, induzindo a sua necrose por isquemia seletiva a nível arteriolar e, dessa forma, minimizando o dano uterino. [88] O acesso arterial é feito através da artéria femoral e assim que o catéter alcança a artéria uterina o agente embólico é libertado. [89]

Para a realização da EAU existem algumas contraindicações de que são exemplo a doença vascular severa, as infeções ativas e a insuficiência renal concomitante. [90]

Apesar de ser um tratamento eficaz a curto prazo, especialmente na resolução dos sintomas, associa-se a um risco de reintervenção de 15 a 20% depois de uma embolização de sucesso. [90]

Comparativamente aos procedimentos cirúrgicos, a EAU relaciona-se com um internamento mais curto, uma recuperação mais rápida, menos complicações *major* e uma

menor necessidade de transfusão. No entanto, apresenta uma taxa mais elevada de complicações *minor* e um maior risco de reintervenção cirúrgica dentro de dois a cinco anos após o procedimento inicial. [68]

Miólise

A miólise é uma opção conservadora para o tratamento de miomas uterinos e pode ser realizada com recurso a laser, microondas, radiofrequência, crioterapia ou focos de ultrassons (FUS) guiados por ressonância magnética. [91]

Focos de ultrassons guiados por ressonância magnética

É considerada uma técnica emergente, não invasiva, para o tratamento de miomas sintomáticos que faz uso da RM para visualizar a anatomia, controlar e monitorizar os parâmetros da ablação. A energia por ultrassom é direcionada para o mioma, resultando em necrose tecidual focal com dano mínimo para o tecido circundante. [67]

Tendo em conta as restantes técnicas de miólise esta é a mais efetiva e menos agressiva. [91] Uma importante limitação deste procedimento é o facto de apenas uma pequena proporção das doentes possuir os critérios que as tornam elegíveis para o tratamento. [92]

No que diz respeito à preservação da fertilidade, tem-se verificado um aumento do número de gestações de sucesso sem complicações após este procedimento.

Rabinovici et al., num estudo publicado em 2010 e baseado em relatos prospetivos de mulheres de sete países diferentes, descreve 54 gravidezes em 51 das mulheres que tinham sido previamente submetidas a tratamento conservador de miomas uterinos através de FUS guiados por RM. A conceção ocorreu em média oito meses após tratamento, com 28% das mulheres a sofrerem abortos espontâneos. Porém, estudos adicionais terão que ser feitos relativos a este procedimento. [93]

Adesões intrauterinas

➤ Definição e epidemiologia

As adesões ou sinéquias intrauterinas foram inicialmente descritas por *Heinrich Fristsch* em 1894 pelo facto de, após a realização de curetagem pós-parto, as mulheres terem desenvolvido amenorreia secundária. [94] No entanto, apenas em 1948 foram descritos os sintomas e achados imagiológicos associados, bem como a frequência e etiologia da doença, que se passou a designar, desde então, como Síndrome de Asherman. [95]

As sinéquias são causadas por um evento traumatizante da camada basal do endométrio, que resulta na transformação parcial ou total da cavidade uterina em tecido fibroso cicatricial. [7] Esta produção de fibrina motiva o desenvolvimento de “pontes teciduais” entre as paredes uterinas, levando à formação de adesões. [96]

Apesar da prevalência desta patologia ser difícil de determinar com precisão, visto grande parte das doentes ser assintomática, estima-se que constitua um achado incidental em 0,3% das mulheres sujeitas a colocação de dispositivo intrauterino e em 21,5% das mulheres com historial de curetagem pós-parto. [97]

É de referir, por um lado, que a crescente realização de procedimentos intrauterinos tem conduzido ao aumento do número de casos de mulheres com adesões. Por outro, importa sublinhar que a maior precisão e facilidade de diagnóstico tem contribuído para que cada vez mais casos sejam detetados. [98]

Mulheres com esta patologia podem ser assintomáticas ou, pelo contrário, apresentar alterações menstruais como amenorreia e hipomenorreia, dor pélvica crónica e ainda abortos recorrentes. [99] A infertilidade como sintoma inicial foi relatada em 43% das mulheres com esta patologia. Pensa-se que a deficiente vascularização do endométrio com consequente inviabilização da implantação seja a causa *major* para a infertilidade nestes casos. [97]

➤ Classificação

A classificação das adesões revela-se útil na medida em que o prognóstico se relaciona com a severidade da doença. [100] Atualmente existem diversas propostas, sendo que todas se baseiam em achados histeroscópicos. Até à data, não existe nenhuma análise comparativa destes sistemas de classificação. [101]

De acordo com a classificação da *European Society of Gynecological Endoscopy (ESGE)*, as adesões intrauterinas podem ser categorizadas de grau I a IV, como resultado da combinação de achados da histeroscopia e histerossalpingografia com sintomas clínicos. [102]

➤ Etiologia

As adesões intrauterinas podem ser causadas por qualquer cirurgia realizada na cavidade uterina [96] mas também por procedimentos histeroscópicos, sendo que a maior percentagem de casos é atribuída à miomectomia. [103]

Existe ainda uma associação importante entre a formação de adesões e a infeção do endométrio. A infeção provocada por *Mycobacterium tuberculosis* é também uma causa para a sua formação. [8]

O surgimento de sinéquias é ainda favorecido por um contexto de perfusão uterina reduzida e hipóxia [96], como em casos de embolização da artéria uterina. [104]

Existe também associação entre a formação de sinéquias e a retenção de produtos de concepção [105], sendo que mulheres tratadas por esta patologia e avaliadas posteriormente por histeroscopia revelaram adesões em 6 a 22% dos casos. [106]

Hooker et al. relatou numa meta-análise realizada em 2014, casos de adesões intrauterinas em aproximadamente 19% das mulheres após aborto, sendo que a maioria ocorreu depois do tratamento com recurso a dilatação e curetagem. [107]

Um risco de desenvolvimento acrescido surge especialmente no período pós-parto, devido à maior suscetibilidade do útero à atrofia. Isto deve-se aos baixos níveis de estrogénios que dificultam a regeneração e crescimento endometrial levando, por isso, a uma maior incidência e severidade das adesões intrauterinas. [108]

➤ Diagnóstico

Em mulheres nas quais há suspeita de sinéquias o exame físico é, frequentemente, insatisfatório na revelação destas anormalidades. [109]

Histeroscopia

A HST é considerada o “gold-standard” no diagnóstico desta patologia, já que avalia a presença, extensão e características morfológicas das sinéquias. Possibilita a visualização em tempo real da cavidade uterina permitindo, simultaneamente, o seu tratamento. [100]

As adesões podem surgir na cavidade uterina como cordões finos avasculares ou bandas de elevada grossura entre as paredes anterior e posterior; ou como resultado da aderência das paredes, resultando em obstrução completa ou parcial da cavidade. No entanto, por ser um método relativamente invasivo só deve ser utilizado em mulheres em que haja elevada suspeição. Pode ser um procedimento impossível de realizar quando a mulher apresenta adesões de tal forma severas que obstruem a parte inferior da cavidade uterina. [110]

Histerossalpingografia

Antes do surgimento da histeroscopia, a HSG era considerada o principal método de diagnóstico de adesões intrauterinas. Com esta técnica, as sinéquias surgem com um contorno irregular da cavidade uterina e defeitos no seu enchimento. Tal como na histeroscopia, a HSG não pode ser utilizada em mulheres com obstrução cervical completa ou extensa. [95]

No entanto, na ausência de obstrução completa este método poderá ser útil para delimitar os contornos uterinos, visto que o contraste consegue penetrar por entre as adesões, possibilitando a determinação da sua extensão e localização antes da histeroscopia. [110]

A grande percentagem de falsos-positivos, bem como a exposição a radiação, são as principais desvantagens desta técnica. [110]

Ressonância Magnética

Este método de diagnóstico tem sido usado para a deteção de adesões, especialmente quando existe obstrução cervical, apesar da experiência com esta técnica ainda ser limitada. [95]

Ecografia

A ecografia em 2D e 3D pode ser utilizada para o diagnóstico de adesões intrauterinas. Estas observam-se como bandas de ecogenicidade semelhantes ao restante tecido miometrial, variando na sua espessura. [111] Quando a obstrução da cavidade uterina é parcial ou total, é frequente a presença de áreas hipoeóicas à ecografia, com interrupções da camada endometrial. Este achado representa o fluxo menstrual aprisionado ou secreções provenientes de endométrio funcional preservado. [95]

No entanto, em comparação com a HST, apresenta um papel limitado no diagnóstico de adesões, com uma menor sensibilidade e especificidade. [112]

➤ Tratamento

O tratamento deve ser apenas considerado em mulheres que apresentem sintomas, sofram abortos de repetição, anormalidades menstruais ou sejam inférteis. [102]

A cirurgia é considerada o tratamento de eleição para as adesões intrauterinas apesar de, até ao momento, não existirem estudos randomizados controlados que comparem a intervenção cirúrgica com o tratamento expectante ou que comparem os diversos métodos de intervenção cirúrgica, no tratamento de adesões intrauterinas. O objetivo principal de qualquer intervenção é restabelecer o normal volume e forma da cavidade endometrial, facilitando a sua

comunicação com o canal cervical e as trompas de falópio. Estará, assim, assegurada a normalização do fluxo menstrual, fertilização e implantação. [102]

Tratamento cirúrgico

A adesiólise histeroscópica é o procedimento de escolha para o tratamento das adesões intrauterinas. Diversas técnicas cirúrgicas foram descritas mas nenhum método é usado preferencialmente. No entanto, técnicas cirúrgicas que evitam o uso de eletrocirurgia são preferidas, na medida em que minimizam o risco de trauma endometrial e diminuem o risco de recorrência. [113] Contudo, a taxa de recorrência é de cerca de 30%. [8]

Tratamento hormonal

Verificou-se que o tratamento hormonal, especialmente com estrogénios, é benéfico para qualquer mulher com adesões intrauterinas, independentemente da gravidade das mesmas. Por essa razão, a administração de estrogénios pós-adesiólise é recomendada, já que diminui a recorrência de adesões intrauterinas por estimulação da regeneração endometrial. No entanto, não existem estudos comparativos que definam a dosagem ideal ou a preferência pela associação de hormonas. [114]

Barreiras sólidas e semi-sólidas

A utilização de barreiras sólidas para prevenir a recorrência das adesões depois da sua lise inclui o uso de dispositivos intrauterinos, cateteres ou balões intrauterinos. [108] No entanto, existem poucas evidências que suportem a sua eficácia. [97]

No que diz respeito às barreiras semi-sólidas como o ácido hialurónico modificado, os relatos têm sido encorajadores em relação ao seu uso na prevenção de recorrências. Apesar disso, estudos adicionais terão de ser realizados para a sua introdução na prática clínica. [97]

Tratamento com células estaminais da medula óssea

As opções terapêuticas de que atualmente dispomos mostram-se, de uma forma geral, insatisfatórias para o tratamento de sinéquias intrauterinas. Neste sentido, o uso de células estaminais da medula óssea foi recentemente proposto como um potencial tratamento para esta patologia.

Um estudo realizado em 2017 pelo *Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences of Yale School of Medicine* comprovou que, em resposta a um evento traumatizante no endométrio, ocorre recrutamento de *stem cells* para a sua reparação. Estas células, que existem habitualmente em quantidades limitadas na corrente sanguínea, são

frequentemente insuficientes para reparar o útero em condições como o Síndrome de Asherman. [115]

As células estaminais derivadas da medula óssea são células indiferenciadas que migram para os mais diversos tecidos e se diferenciam em células não-hematopoiéticas, o que sugere que possam contribuir para a reparação e regeneração tecidual.

A transfusão de células estaminais derivadas da medula óssea aquando da lesão uterina foi capaz de prevenir a infertilidade num modelo animal com Síndrome de Asherman. [115]

As conclusões deste estudo permitiram ainda identificar a quimiocina CXCL12 como a responsável pelo recrutamento destas *stem cells* para o útero. Quando administrada a nível intrauterino em modelos animais com sinéquias verificou-se que esta foi responsável por uma diminuição na taxa de formação de fibrose, aproximando a capacidade de conceção para níveis similares do grupo controlo. [115]

Importa referir que todas as experiências relatadas nestes estudos foram realizadas unicamente em modelos animais, sendo que até à data não existe nenhuma publicação que descreva a aplicação destes conhecimentos em humanos.

Conclusão

As anomalias uterinas adquiridas, das quais fazem parte os pólipos endometriais, miomas e adesões intrauterinas, são uma das causas mais comuns de metrorragias, aborto espontâneo e infertilidade na mulher. Estas acometem uma porção significativa da população feminina, sendo que os pólipos endometriais afetam, aproximadamente, até cerca de 35% das mulheres [2, 10, 11], os miomas até 80% das mulheres ao longo da vida [5] e as adesões ocorrem em 21,5% das mulheres com historial de curetagem pós-parto. [97]

De uma forma geral, o diagnóstico destas anomalias tornou-se mais preciso e fiável pelo recurso a métodos como a ecografia 2D e 3D, a histeroscopia e a histerossonografia.

No que diz respeito ao tratamento destas patologias, são realizados atualmente procedimentos terapêuticos menos invasivos, mais dirigidos e eficazes, associados a um melhor *outcome*, nomeadamente no que diz respeito à manutenção da fertilidade. A opção por estes procedimentos menos invasivos diminuiu em aproximadamente 19,3% o número de hysterectomias realizadas em Portugal, entre 2000 e 2014. [69]

No caso dos miomas verifica-se que já existem alternativas ao tratamento cirúrgico, tais como a embolização da artéria uterina ou miólise por focos de ultrassons guiados por ressonância magnética. Destaca-se também o papel do acetato de ulipristal, que constitui uma opção farmacológica para o tratamento de longa duração desta patologia. [79]

No que diz respeito ao tratamento dos pólipos, a polipectomia histeroscópica é o procedimento de escolha, com uma elevada taxa de sucesso. [3]

No caso das adesões verifica-se que as opções terapêuticas de que atualmente dispomos ainda são, de uma forma geral, pouco efetivas tendo em conta a elevada taxa de recorrência das mesmas. [8] Não obstante, estão em fase de investigação e desenvolvimento tratamentos promissores, de que é exemplo o que recorre à utilização de células estaminais.

Porém, inúmeros progressos se têm vindo a registar no diagnóstico e tratamento destas anomalias. Dispomos hoje de histeroscópios de menores dimensões que minimizam o trauma uterino e possibilitam simultaneamente o diagnóstico e tratamento, bem como novas opções terapêuticas alternativas à cirurgia cada vez mais capazes de oferecer excelentes resultados.

Em tom de conclusão, e como decorre do exposto ao longo da presente dissertação, pode afirmar-se que estes progressos contribuíram consideravelmente para a diminuição do número de hysterectomias realizadas e, nessa medida, para a preservação da fertilidade em mulheres jovens.

Apêndice

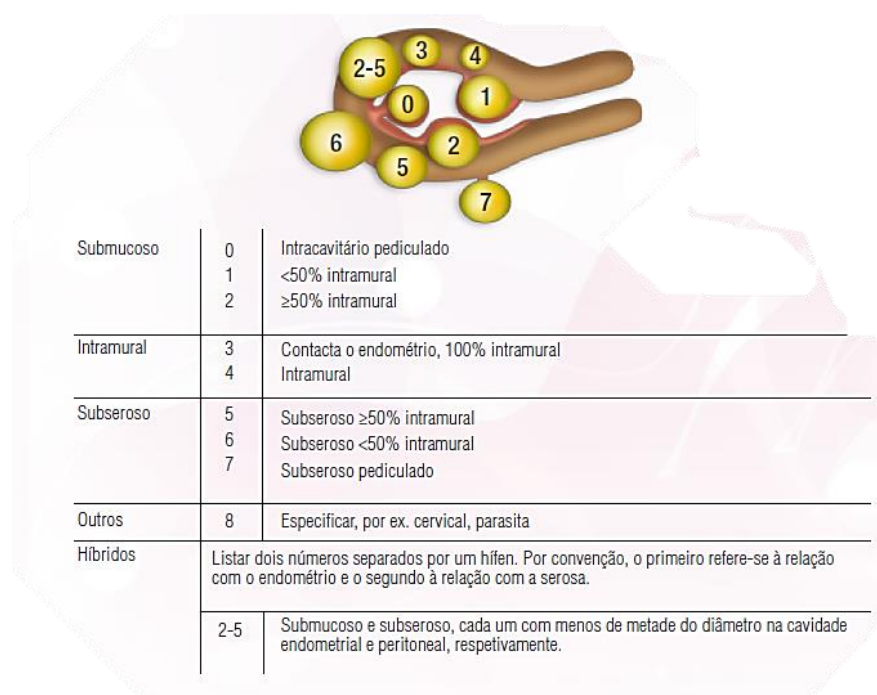


Figura 1- Sistema de subclassificação de miomas da FIGO. Extraído de Ginecologia, S.P.d., Consenso Nacional sobre Miomas Uterinos. 2017.

Bibliografia

1. Jaslow, C.R., *Uterine Factors*. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America, 2014. **41**(1): p. 57-86.
2. Dreisler, E., et al., *Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20-74 years*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2009. **33**(1): p. 102-8.
3. Tanos, V., et al., *The management of polyps in female reproductive organs*. International Journal of Surgery, 2017. **43**: p. 7-16.
4. Ligon, A.H. and C.C. Morton, *Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies*. Hum Reprod Update, 2001. **7**(1): p. 8-14.
5. Baird, D.D., et al., *High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(1): p. 100-7.
6. Vilos, G.A., et al., *The management of uterine leiomyomas*. J Obstet Gynaecol Can, 2015. **37**(2): p. 157-178.
7. Dawood, A., A. Al-Talib, and T. Tulandi, *Predisposing factors and treatment outcome of different stages of intrauterine adhesions*. J Obstet Gynaecol Can, 2010. **32**(8): p. 767-70.
8. Hanstede MMF, V.d.M.E., Goedemans L, Emanuel MH, *Results of centralized Asherman surgery, 2003-2013*. Fertil Steril, 2015. **104**: p. 1561-1568.
9. Stamatellos, I., P. Stamatopoulos, and J. Bontis, *The role of hysteroscopy in the current management of the cervical polyps*. Arch Gynecol Obstet, 2007. **276**(4): p. 299-303.
10. Haimov-Kochman, R., et al., *The natural course of endometrial polyps: could they vanish when left untreated?* Fertil Steril, 2009. **92**(2): p. 828.e11-2.
11. Anastasiadis, P.G., et al., *Endometrial polyps: prevalence, detection, and malignant potential in women with abnormal uterine bleeding*. Eur J Gynaecol Oncol, 2000. **21**(2): p. 180-3.
12. Levy, R.A., et al., *Cervical polyps: Is histologic evaluation necessary?* Pathol Res Pract, 2016. **212**(9): p. 800-3.
13. Peterson, W.F. and E.R. Novak, *Endometrial polyps*. Obstet Gynecol, 1956. **8**(1): p. 40-9.
14. Salim, S., et al., *Diagnosis and management of endometrial polyps: a critical review of the literature*. J Minim Invasive Gynecol, 2011. **18**(5): p. 569-81.
15. Ferrazzi, E., et al., *How often are endometrial polyps malignant in asymptomatic postmenopausal women? A multicenter study*. Am J Obstet Gynecol, 2009. **200**(3): p. 235.e1-6.
16. Lieng, M., et al., *Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps*. J Minim Invasive Gynecol, 2007. **14**(2): p. 189-94.
17. Papadia, A., et al., *The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps: should every polyp be resected?* Minerva Ginecol, 2007. **59**(2): p. 117-24.
18. Savelli, L., et al., *Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps*. Am J Obstet Gynecol, 2003. **188**(4): p. 927-31.
19. Ben-Arie, A., et al., *The malignant potential of endometrial polyps*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2004. **115**(2): p. 206-10.
20. Di Spiezio Sardo, A., et al., *Hysteroscopy and treatment of uterine polyps*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015. **29**(7): p. 908-19.
21. Bel, S., et al., *Risk of malignancy on suspicion of polyps in menopausal women*. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.
22. Varasteh, N.N., et al., *Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in infertile women*. Obstet Gynecol, 1999. **94**(2): p. 168-71.
23. Vanni, R., et al., *Endometrial polyp: another benign tumor characterized by 12q13-q15 changes*. Cancer Genet Cytogenet, 1993. **68**(1): p. 32-3.

24. Inagaki, N., et al., *Uterine cavity matrix metalloproteinases and cytokines in patients with leiomyoma, adenomyosis or endometrial polyp*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003. **111**(2): p. 197-203.
25. Sant'Ana de Almeida, E.C., et al., *Immunohistochemical expression of estrogen and progesterone receptors in endometrial polyps and adjacent endometrium in postmenopausal women*. Maturitas, 2004. **49**(3): p. 229-33.
26. Zitao, L., S. Kuokkanen, and L. Pal, *Steroid hormone receptor profile of premenopausal endometrial polyps*. Reprod Sci, 2010. **17**(4): p. 377-83.
27. Uglietti, A., et al., *Endometrial polyps detected at ultrasound and rate of malignancy*. Arch Gynecol Obstet, 2014. **289**(4): p. 839-43.
28. Clark, T.J. and H. Stevenson, *Endometrial Polyps and Abnormal Uterine Bleeding (AUB-P): What is the relationship, how are they diagnosed and how are they treated?* Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017. **40**: p. 89-104.
29. Martinez-Perez O. and B.-A.J. Perez-Medina T., *Ultrasonography of endometrial polyps*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003. **3**: p. 43.
30. Bernard, J.P., et al., *Saline contrast sonohysterography in the preoperative assessment of benign intrauterine disorders*. Ultrasound Obstet Gynecol, 2001. **17**(2): p. 145-9.
31. Nalaboff, K.M., J.S. Pellerito, and E. Ben-Levi, *Imaging the endometrium: disease and normal variants*. Radiographics, 2001. **21**(6): p. 1409-24.
32. Kupesic, S. and A. Kurjak, *Septate uterus: detection and prediction of obstetrical complications by different forms of ultrasonography*. J Ultrasound Med, 1998. **17**(10): p. 631-6.
33. Ayida, G., et al., *Contrast sonography for uterine cavity assessment: a comparison of conventional two-dimensional with three-dimensional transvaginal ultrasound; a pilot study*. Fertil Steril, 1996. **66**(5): p. 848-50.
34. Schorge J, S.J., Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F. , *Abnormal uterine bleeding*, in *Williams Gynecology*, M.-H. Professional, Editor. 2008.
35. Schwarzler, P., et al., *An evaluation of sonohysterography and diagnostic hysteroscopy for the assessment of intrauterine pathology*. Ultrasound Obstet Gynecol, 1998. **11**(5): p. 337-42.
36. Gynaecologists, R.C.o.O.a., *Diagnostic hysteroscopy under general anaesthesia*. 2008(Consent Advice No 1.).
37. Pampalona, J.R., et al., *A comparison of hysteroscopic mechanical tissue removal with bipolar electrical resection for the management of endometrial polyps in an ambulatory care setting: preliminary results*. J Minim Invasive Gynecol, 2015. **22**(3): p. 439-45.
38. Yang, J.H., et al., *Factors Influencing the Recurrence Potential of Benign Endometrial Polyps after Hysteroscopic Polypectomy*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144857.
39. McIlwaine, P., et al., *A prospective study of the use of the Myosure resectoscope to manage endometrial polyps in an outpatient setting*. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 2015. **55**(5): p. 482-6.
40. Lieng, M., O. Istre, and E. Qvigstad, *Treatment of endometrial polyps: a systematic review*. Acta Obstet Gynecol Scand, 2010. **89**(8): p. 992-1002.
41. Antunes, A., Jr., et al., *Endometrial polyps in pre- and postmenopausal women: factors associated with malignancy*. Maturitas, 2007. **57**(4): p. 415-21.
42. Shushan, A., A. Revel, and N. Rojansky, *How often are endometrial polyps malignant?* Gynecol Obstet Invest, 2004. **58**(4): p. 212-5.
43. *Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013*. Lancet, 2015. **386**(9995): p. 743-800.

44. Marsh, E.E., et al., *Racial differences in fibroid prevalence and ultrasound findings in asymptomatic young women (18-30 years old): a pilot study*. Fertil Steril, 2013. **99**(7): p. 1951-7.
45. Wise, L.A., et al., *Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study*. Obstet Gynecol, 2005. **105**(3): p. 563-8.
46. Tanos, V. and K.E. Berry, *Benign and malignant pathology of the uterus*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2017.
47. Munro, M.G., et al., *FIGO classification system (PALM-COEIN) for causes of abnormal uterine bleeding in nonpregnant women of reproductive age*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **113**(1): p. 3-13.
48. Ginecologia, S.P.d., *Consenso Nacional sobre Miomas Uterinos*. 2017.
49. Peddada, S.D., et al., *Growth of uterine leiomyomata among premenopausal black and white women*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008. **105**(50): p. 19887-92.
50. Valladares, F., et al., *Characterization of estrogen receptors alpha and beta in uterine leiomyoma cells*. Fertil Steril, 2006. **86**(6): p. 1736-43.
51. Ross, R.K., et al., *Risk factors for uterine fibroids: reduced risk associated with oral contraceptives*. Br Med J (Clin Res Ed), 1986. **293**(6543): p. 359-62.
52. Ciarmela, P., et al., *Growth factors and myometrium: biological effects in uterine fibroid and possible clinical implications*. Hum Reprod Update, 2011. **17**(6): p. 772-90.
53. Shozu, M., K. Murakami, and M. Inoue, *Aromatase and leiomyoma of the uterus*. Semin Reprod Med, 2004. **22**(1): p. 51-60.
54. Tal, R. and J.H. Segars, *The role of angiogenic factors in fibroid pathogenesis: potential implications for future therapy*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(2): p. 194-216.
55. Marshall, L.M., et al., *A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata*. Fertil Steril, 1998. **70**(3): p. 432-9.
56. Lumbiganon, P., et al., *Protective effect of depot-medroxyprogesterone acetate on surgically treated uterine leiomyomas: a multicentre case-control study*. Br J Obstet Gynaecol, 1996. **103**(9): p. 909-14.
57. Chiaffarino, F., et al., *Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study*. Br J Obstet Gynaecol, 1999. **106**(8): p. 857-60.
58. Takeda, T., et al., *Relationship between metabolic syndrome and uterine leiomyomas: a case-control study*. Gynecol Obstet Invest, 2008. **66**(1): p. 14-7.
59. Shen, Y., et al., *Environmental exposure and risk of uterine leiomyoma: an epidemiologic survey*. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2013. **17**(23): p. 3249-56.
60. Sato, F., et al., *Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women*. J Epidemiol, 2002. **12**(3): p. 249-53.
61. Emanuel, M.H., *Hysteroscopy and the treatment of uterine fibroids*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2015. **29**(7): p. 920-9.
62. Dudiak, C.M., et al., *Uterine leiomyomas in the infertile patient: preoperative localization with MR imaging versus US and hysterosalpingography*. Radiology, 1988. **167**(3): p. 627-30.
63. Donnez, J. and P. Jadoul, *What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate?* Hum Reprod, 2002. **17**(6): p. 1424-30.
64. Dubuisson, J.B., et al., *Laparoscopic myomectomy fertility results*. Ann N Y Acad Sci, 2001. **943**: p. 269-75.
65. Surgeons, P.C.o.A.S.f.R.M.i.c.w.S.o.R., *Myomas and reproductive function*. Fertil Steril, 2008. **90**(5 Suppl): p. S125-30.
66. Gupta, S., J. Jose, and I. Manyonda, *Clinical presentation of fibroids*. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2008. **22**(4): p. 615-26.
67. Clark, N.A., S.L. Mumford, and J.H. Segars, *Reproductive impact of MRI-guided focused ultrasound surgery for fibroids: a systematic review of the evidence*. Curr Opin Obstet Gynecol, 2014. **26**(3): p. 151-61.

68. Fonseca, M.C.M., et al., *Uterine Artery Embolization and Surgical Methods for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Systemic Review and Meta-analysis Followed by Indirect Treatment Comparison*. Clin Ther, 2017. **39**(7): p. 1438-1455.e2.
69. Gante, I., C. Medeiros-Borges, and F. Aguas, *Hysterectomies in Portugal (2000-2014): What has changed?* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **208**: p. 97-102.
70. Sayed, G.H., et al., *A randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a low-dose combined oral contraceptive for fibroid-related menorrhagia*. Int J Gynaecol Obstet, 2011. **112**(2): p. 126-30.
71. Murat Naki, M., et al., *Levonorgestrel-releasing intrauterine device insertion ameliorates leiomyoma-dependent menorrhagia among women of reproductive age without a significant regression in the uterine and leiomyoma volumes*. Fertil Steril, 2010. **94**(1): p. 371-4.
72. Lethaby, A., B. Vollenhoven, and M. Sowter, *Pre-operative GnRH analogue therapy before hysterectomy or myomectomy for uterine fibroids*. Cochrane Database Syst Rev, 2001(2): p. Cd000547.
73. Tan, Y.H. and A. Lethaby, *Pre-operative endometrial thinning agents before endometrial destruction for heavy menstrual bleeding*. Cochrane Database Syst Rev, 2013(11): p. Cd010241.
74. Moroni, R.M., et al., *Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids*. Cochrane Database Syst Rev, 2015(3): p. Cd010854.
75. Shozu, M., et al., *Successful treatment of a symptomatic uterine leiomyoma in a perimenopausal woman with a nonsteroidal aromatase inhibitor*. Fertil Steril, 2003. **79**(3): p. 628-31.
76. Bouchard, P., N. Chabbert-Buffet, and B.C. Fauser, *Selective progesterone receptor modulators in reproductive medicine: pharmacology, clinical efficacy and safety*. Fertil Steril, 2011. **96**(5): p. 1175-89.
77. Chabbert-Buffet, N., A. Pintiaux, and P. Bouchard, *The imminent dawn of SPRMs in obstetrics and gynecology*. Mol Cell Endocrinol, 2012. **358**(2): p. 232-43.
78. Talaulikar, V.S. and I. Manyonda, *Progesterone and progesterone receptor modulators in the management of symptomatic uterine fibroids*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **165**(2): p. 135-40.
79. Faustino, F., et al., *Update on medical treatment of uterine fibroids*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017. **216**: p. 61-68.
80. Friedman, A.J. and S.T. Haas, *Should uterine size be an indication for surgical intervention in women with myomas?* Am J Obstet Gynecol, 1993. **168**(3 Pt 1): p. 751-5.
81. Weber, A.M., et al., *Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women*. Am J Obstet Gynecol, 1997. **176**(6): p. 1213-7; discussion 1217-9.
82. Bhav Chittawar, P., et al., *Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids*. Cochrane Database Syst Rev, 2014(10): p. Cd004638.
83. Garcia, C.R., *Management of the symptomatic fibroid in women older than 40 years of age. Hysterectomy or myomectomy?* Obstet Gynecol Clin North Am, 1993. **20**(2): p. 337-48.
84. Mazon, I., et al., *Resectoscopic myomectomy*. Minerva Ginecol, 2016. **68**(3): p. 334-44.
85. AAGL practice report: practice guidelines for the diagnosis and management of submucous leiomyomas. J Minim Invasive Gynecol, 2012. **19**(2): p. 152-71.
86. Hehenkamp, W.J., et al., *Symptomatic uterine fibroids: treatment with uterine artery embolization or hysterectomy--results from the randomized clinical Embolisation versus Hysterectomy (EMMY) Trial*. Radiology, 2008. **246**(3): p. 823-32.
87. Edwards, R.D., et al., *Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids*. N Engl J Med, 2007. **356**(4): p. 360-70.

88. Stokes, L.S., et al., *Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomas*. J Vasc Interv Radiol, 2010. **21**(8): p. 1153-63.
89. Das, R., et al., *Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2014. **37**(5): p. 1179-90.
90. van Overhagen, H. and J.A. Reekers, *Uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata*. Cardiovasc Intervent Radiol, 2015. **38**(3): p. 536-42.
91. Marret, H., et al., *Therapeutic management of uterine fibroid tumors: updated French guidelines*. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2012. **165**(2): p. 156-64.
92. Behera, M.A., et al., *Eligibility and accessibility of magnetic resonance-guided focused ultrasound (MRgFUS) for the treatment of uterine leiomyomas*. Fertil Steril, 2010. **94**(5): p. 1864-8.
93. Rabinovici, J., et al., *Pregnancy outcome after magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery (MRgFUS) for conservative treatment of uterine fibroids*. Fertil Steril, 2010. **93**(1): p. 199-209.
94. Fedele, L., S. Bianchi, and G. Frontino, *Septums and synechiae: approaches to surgical correction*. Clin Obstet Gynecol, 2006. **49**(4): p. 767-88.
95. Yu, D., et al., *Asherman syndrome—one century later*. Fertil Steril, 2008. **89**(4): p. 759-79.
96. Evans-Hoeker, E.A. and S.L. Young, *Endometrial receptivity and intrauterine adhesive disease*. Semin Reprod Med, 2014. **32**(5): p. 392-401.
97. Khan, Z. and J.M. Goldberg, *Hysteroscopic Management of Asherman's Syndrome*. J Minim Invasive Gynecol, 2017.
98. Soares, S.R., M.M. Barbosa dos Reis, and A.F. Camargos, *Diagnostic accuracy of sonohysterography, transvaginal sonography, and hysterosalpingography in patients with uterine cavity diseases*. Fertil Steril, 2000. **73**(2): p. 406-11.
99. Roy, K.K., et al., *Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome*. Arch Gynecol Obstet, 2010. **281**(2): p. 355-61.
100. Magos, A., *Hysteroscopic treatment of Asherman's syndrome*. Reprod Biomed Online, 2002. **4 Suppl 3**: p. 46-51.
101. Kodaman, P.H. and A. Arici, *Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success?* Curr Opin Obstet Gynecol, 2007. **19**(3): p. 207-14.
102. *AAGL Practice Report: Practice Guidelines on Intrauterine Adhesions Developed in Collaboration With the European Society of Gynaecological Endoscopy (ESGE)*. Journal of Minimally Invasive Gynecology. **24**(5): p. 695-705.
103. Taskin, O., et al., *Role of endometrial suppression on the frequency of intrauterine adhesions after resectoscopic surgery*. J Am Assoc Gynecol Laparosc, 2000. **7**(3): p. 351-4.
104. Song, D., et al., *A matched cohort study comparing the outcome of intrauterine adhesiolysis for Asherman's syndrome after uterine artery embolization or surgical trauma*. J Minim Invasive Gynecol, 2014. **21**(6): p. 1022-8.
105. Hooker, A.B., et al., *Immediate and long-term complications of delayed surgical management in the postpartum period: a retrospective analysis*. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015. **28**(16): p. 1884-9.
106. Hooker, A.B., et al., *Long-term complications and reproductive outcome after the management of retained products of conception: a systematic review*. Fertil Steril, 2016. **105**(1): p. 156-64.e1-2.
107. Hooker, A.B., et al., *Systematic review and meta-analysis of intrauterine adhesions after miscarriage: prevalence, risk factors and long-term reproductive outcome*. Hum Reprod Update, 2014. **20**(2): p. 262-78.
108. Schenker, J.G. and E.J. Margalioth, *Intrauterine adhesions: an updated appraisal*. Fertil Steril, 1982. **37**(5): p. 593-610.

109. Jones, W.E., *TRAUMATIC INTRAUTERINE ADHESIONS. A REPORT OF 8 CASES WITH EMPHASIS ON THERAPY.* Am J Obstet Gynecol, 1964. **89**: p. 304-13.
110. Amin, T.N., E. Saridogan, and D. Jurkovic, *Ultrasound and intrauterine adhesions: a novel structured approach to diagnosis and management.* Ultrasound in Obstetrics & Gynecology, 2015. **46**(2): p. 131-139.
111. Leone, F.P., et al., *Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of the endometrium and intrauterine lesions: a consensus opinion from the International Endometrial Tumor Analysis (IETA) group.* Ultrasound Obstet Gynecol, 2010. **35**(1): p. 103-12.
112. Deans, R. and J. Abbott, *Review of intrauterine adhesions.* J Minim Invasive Gynecol, 2010. **17**(5): p. 555-69.
113. Di Spiezio Sardo, A., et al., *Prevention of intrauterine post-surgical adhesions in hysteroscopy. A systematic review.* Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016. **203**: p. 182-92.
114. Johary, J., et al., *Efficacy of estrogen therapy in patients with intrauterine adhesions: systematic review.* J Minim Invasive Gynecol, 2014. **21**(1): p. 44-54.
115. Sahin Ersoy, G., et al., *CXCL12 Promotes Stem Cell Recruitment and Uterine Repair after Injury in Asherman's Syndrome.* Mol Ther Methods Clin Dev, 2017. **4**: p. 169-177.